

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1957

THÈSE

N° 361

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel, Georges, René VACONSIN

Né le 6 Octobre 1929 à AULT (Somme)

présentée et soutenue publiquement le

**MALADIE DE KAHLER
A PROPOS D'UN CAS
DE MYELOME MULTIPLE DES OS**

Président : Monsieur MENEGAUX (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI

1957

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1957

No

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Michel, Georges, René VACONSIN

Né le 6 octobre 1929 à Ault (Somme)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

- MALADIE DE KAHLER -

A PROPOS D'UN CAS

DE MYELOME MULTIPLE DES OS

-:-

Président : Monsieur MENEGAUX (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir Delavigne
PARIS
1957.

DOYEN HONORAIRE :

M. BAUDOUIN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BAUDOUIN, BENARD, CADENAT, CARNOT, CHABROL, CHAMPY, CHEVASSU, DELBET, DONZELOT, GASTINEL, GUILLAIN, HALPHEN, HARVIER, LAROCHE G., LAUBRY, LEMAITRE, LEMIERRE, LEVY-SOLAL, LHERMITTE, LIAN, LOEPER, MARION, MATHIEU, MOCQUOT, MONDOR, MULON, OLIVIER E., OMBREDANNE, SANNIE, SEZARY, TANON.

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSEESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

MM

Anatomie	CORDIER
Anatomie pathologique	DELARUE
Bactériologie	FASQUELLE
Biologie appliquée à l'Educa- tion physique et aux Sports)	CHAILLET-BERT
Biologie Médicale	FAUVERT
Cancérologie médicale, sociale	BERNARD J.
Carcinologie	N.
Chimie Médicale	JAYLE
{ Hôtel-Dieu	BROCQ
Cliniques Chirur. { Broussais	G.d'ALLAINES
{ Salpêtrière	MOULONGUET
{ Cochin	QUENU
Clinique chirurgicale répara- trice et orthopédique }	{ MERLE d'AU- BIGNE
Clinique de Cardiologie	MOUQUIN
Clinique chirurgicale infan- tile et d'orthopédie }	FEVRE
Clinique chir. pleuro-pulmon.	MONOD
Clinique de la Tuberculose	BERNARD E.
Clinique de neuro-chirurgie	{ PETIT- DUTAILLIS
Clinique de Puériculture	LELONG
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques }	DEGOS
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER
Clinique des maladies du systè- me nerveux }	ALAJOUANINE

Clinique des maladies des enf.....	DEBRE
Clinique des maladies infect.....	MOLLARET
Clinique des maladies mentales } et de l'encéphale }	DELAY
Clinique du diabète sucré et des } maladies de la nutrition }	BOULIN
Clinique Gynécologique	F. BRENTANO
	(BARIETY
	J. BESANÇON
Cliniques Médicales	(MOREAU
	de GENNES
Clinique méd. hydro-climat. théér.....	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR V.-R.
	(LANTUEJOUL
*Cliniques obstétricales	VARANGOT
	(LACOMME
Clinique ophtalmologique	VELTER
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBIN
Clinique psychiatrique infantile	HEUYER
Clinique rhumatologique	COSTE
Clinique stomatologique	DECHAUME
Clinique urologique	FEY
Embryologie	GIROUD
Génétique	LAMY
Histoire de la Méd. et de la Chir.	SOULIE
Histologie	VERNE
Hygiène et Clinique lère Enfance	CATHALA
Hygiène et Méd. Préventive	JOANNON
Médecine du Travail	DESOILLE
Médecine légale	PIEDELIEVRE
Parasitologie et hist. nat. méd.	GALLIARD
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX
Pathologie exotique	LAVIER
Path. expérimentale et comparée	LENEGRE
Path. Hum. et Immun. exp.	MERKLEN
Pathologie médicale	DECOURT
Path. et Thérapeut. générales	GARCIN
Pédiatrie sociale	Julien MARIE
Pharmacologie et matière méd.	HAZARD
Physico-chimie méd. (ch. t. pers)	DOGNON
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Problèmes alimentaires (c. t. pers)	RICHET
Radiologie médicale	DESGREZ
Technique chirurgicale	PATEL
Thérapeutique	TURPIN
Thérapeutique chirurgicale	SENEQUE
Thérapeutique médicale	LEMAIRE

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

MM.

Anatomie (CABROL
(DEBEYRE
(DELMAS
(OLIVIER G.
(Melle GAU-
(THIER V.
Ana. Path. (BUSSER
(GOUYGOU
(Bactério- (CHRISTOL
(logie (NEVOT
Biol. méd. (BOURLIERE
(ETTORI
Chimie méd. (POLONOVSKI J
(DUPERRAT
Dermato-syphil. TUCHMANN
Embryologie (BULLIARD
(COUJARD
Histologie (N...
(Hydrologie (CORNET
(BOYER
Hygiène (DEPARIS
(Mal.infect. (BASTIN
(Médecine) (DEROBERT
(légale et) (GAULTIER
(du Trav.) (HADENGUE
(Neurochir. (DAVID
(Neurologie (LHERMITTE
(GRASSET
(LE LORIER
(LEPAGE
Obstétrique (MERGER
(MORIN
(RAVINA
(ROBEY
(Ophtalmo- (BREGEAT
(logie (DESVIGNES
Orthopédie (JUDET
Oto-rhino- (AUBRY
(laryngo. (MADURO
Parasito. (BRUMPT
Parasito.col. (CHABAUD
(ABOULKER
Pat. chir. (BARCAT
(BAUMANN
(CAUCHOIX

MM.

(DUBOST
(FAUREL
(FLABEAU
(GERMAIN
(GOSSET
(LAURENCE
Pat.Chir. (LORTAT-JACOB
(MATHEY
(OLIVIER(CI)
(POILLEUX
(THOMERET
(VERNE(J M)
Pat.expé (MAURICE
riment. (LOEPER
(BOUVIER
(BOUDIN
(BRICAIRE
(BRISSAUD
(CASTAIGNE
(CONTE
(DEROT
(DOMART
Pat.méd. (LAMOTTE
(LAROCHÉ
(MACREZ
(MILLIEZ
(PEQUIGNOT
(PERRAULT
(RAMBERT
(ROYER
(THIEFFRY
(TURIAF
(WOLFRAMM
(JOSEPH
Pédiatrie (POLONOVSKI CI.
(MOZZICONACCI
(Melle LEVY
Pharmacol. (CHEYMOL
(BARGEON
Physiol. (DEJOURS
(PARROT
(Physique (DJOURNO
(médicale (GOUGEROT
(Pneum.phthis. KREIS

MM.		MM.	
Psychiatrie	{ BARUK	Stomato	{ CHAPUT Mme
	{ PICHOT		{ CERNEA
Psych. infant.	MICHAUX	Urologie	KUSS
Rhumatologie	DELBARRE	Thérapeut.	CHASSAGNE

III.- PROFESSEURS HONORAIRES
et AGREGES RAPPELES à l'EXERCICE
pour le Service des Examens.

MM. GATELLIER, LE LORIER, VAUDESÇAL.

IV.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET
AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
Clinique chir.	{ AMELINE	Urologie	{ COUVELAIRE
	{ HUGUIER		{ BROUET
	{ LEGER		{ DREYFUS
	{ PADOVANI	Clinique mël.	{ FAUVERT
	{ ROUX		{ HAGUENAU
Clinique obstët.	{ RUDLER		{ HAMBURGER
	{ SICARD		{ KOURILSKY
Clinique ophtal	{ ECALLE		{ MARCHAL
	{ MAYEE		{ SOULIE
	{ OFFRET		
	{ RENARD		

Secrétaire de la Faculté M. MOREL
Secrétaire-Adjoint Melle CHAINTREUIL

Bibliothécaire en Chef Dr HAHN
Conservateur Melle GOICHON
..... (Melles DUMAITRE
Bibliothécaires. LE NOIR
..... METIN
..... QUIEVREUX

Par délibération en date du 9 décembre 1798,
l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans
les dissertations qui lui seront présentées,
doivent être considérées comme propres à
leurs auteurs et qu'elle n'entend leur don-
ner aucune approbation ni improbation.

A mes chers Parents,

Ravis trop tôt à mon affection
après tant de sacrifices.

Que ce modeste travail dédié
à leur mémoire soit le gage
de ma respectueuse tendresse.

A ma Soeur,

Qui a continué l'oeuvre de
mes parents avec tant de
dévouement.

Qu'elle trouve ici le témoigna-
ge de ma profonde affection.

A ma Fiancée,

Qui m'a apporté si généreuse-
ment son soutien.

Qu'elle soit assurée de la
profondeur de mes sentiments.

A ma Famille,

A tous mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur MENEGAUX

Professeur de Pathologie chirurgicale
à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Chirurgie,
Officier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MAËS

Chirurgien-Chef du Centre Hospitalier
d'Abbeville,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse, ne ménageant
ni ses conseils, ni son temps.

Qu'il veuille trouver ici l'ex-
pression de ma reconnaissance
et de mon respect.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris.

A Messieurs les Médecins et Chirurgiens
du Centre Hospitalier d'Abbeville

Docteur AUBRY
Docteur CHALOCHE
Docteur DEMARQUET
Docteur DEZOTEUX
Docteur FEUILLETTE
Docteur MAES
Docteur MALMY
Docteur ROBERT
Docteur TUCOULOU
Docteur VASSEUR

Hommages respectueux

A Monsieur VILETTE

Chef de Laboratoire au Centre Hospitalier
d'Abbeville

Avec mes remerciements pour
le concours qu'il m'a
apporté.

-- MALADIE DE KAHLER --

A PROPOS D'UN CAS
DE MYELOME MULTIPLE DES OS

- 8 -



INTRODUCTION

—:—

Sous le nom de "Myélomes Multiples des Os" ou sous celui de "Maladie de KAHLER", on entend une affection du système hématopoïétique caractérisée par la prolifération maligne de cellules organisées en tumeurs nodulaires et localisées presque exclusivement au tissu osseux. Dans la majorité des cas, les cellules constituant ces tumeurs sont des plasmocytes, ou des cellules de la lignée plasmocytaire. La caractéristique biologique de cette affection est représentée par la fréquence et l'importance des troubles de la protéinogénèse.

De très nombreux travaux, tant en France qu'à l'étranger, ont été consacrés à l'étude des myélomes multiples des os. Les résultats biologiques et cliniques de ces études donnent la possibilité de porter le diagnostic de "Maladie de KAHLER" plus fréquemment et plus tôt au cours de l'évolution de cette affection. Les multiples observations publiées permettent d'élever des doutes sur la rareté classique de la Maladie de KAHLER.

A propos d'une observation de "Myélomes

multiples des os", nous nous proposons de préciser l'état des recherches sur la clinique, la biologie et la thérapeutique de cette maladie.

HISTORIQUE

-:-

Les premiers essais de classification des affections osseuses remontent à GERDY qui les groupe en : cancéro-periosties, cancéro-moellies et cancéro-ossies. Plus tard, on distingue les tumeurs primitives et secondaires des os. Puis VIRCHOW sépare les sarcomes à cellules géantes, les sarcomes fuso-cellulaires et les sarcomes globo-cellulaires (C'est de ce dernier groupe que seront extraits les "myélomes multiples des os").

En 1848, BENGE JONES appelle albumosurie une protéine thermosoluble découverte dans les urines d'un malade. MACINTYRE, après avoir pratiqué l'autopsie de ce malade trois ans plus tard, donne la première description anatomique de l'affection sous le nom de "Mollities ossium".

Vers la même époque, DALRIMPLE donne également une description anatomique détaillée de l'affection.

En 1873, Von RUSTITZKY crée le terme de "myélomes multiples" pour désigner certaines tumeurs malignes des os.

En 1889, KAHLER précise les symptômes et les modalités évolutives de la maladie. La même année ELLINGER signale les modifications protidiques.

En 1900, WRIGHT isole les tumeurs multiples à plasmocytes. Le diagnostic de la maladie de KAHLER se trouve facilité par l'avènement de la Radiologie qui montre des lésions osseuses disséminées particulières.

En 1929, ERINKIN remplace la trépanation osseuse par la ponction sternale. HENING, REICH, ROHR, CARNOT et CACHERA étudient le myélogramme et mettent en évidence la plasmocytose médullaire.

Ensuite MAGNUS-LEVY précise les perturbations protidiques.

Les études électrophorétiques de LONGWORTH, KEKWICK et GUTMAN, et les travaux de l'Ecole de SVEDBERG et PEDERSEN sur l'ultracentrifugation, ont permis au cours des dernières années d'importants progrès dans l'étude de la protidémie.

OBSERVATION

-:-

Madame PE... âgée de 68 ans, sans profession, entre dans le service de Chirurgie le 9 novembre 1954 pour traumatisme du membre inférieur droit avec impotence fonctionnelle, consécutif à une chute faite chez elle quelques jours auparavant.

A son arrivée dans le service elle présente une rotation externe de son membre inférieur droit, avec adduction et raccourcissement. Cette attitude vicieuse est irréductible, il n'existe pas de signe de LAUGIER.

On pratique un examen radiographique de la hanche droite, qui montre une fracture cervico-trochantérienne basse avec déplacement important, on note en même temps une décalcification marquée.

Par ailleurs, l'examen général est satisfaisant, on ne trouve aucun élément particulier, en dehors de quelques douleurs vagues et floues existant depuis plusieurs années au niveau des articulations des genoux et des épaules, mais sans tumeur ou tumeur perceptible.

L'étude des antécédents révèle que Madame PE... mariée, sans enfants, n'a pas de

passé pathologique particulier. Son père est décédé à 70 ans, sa mère à 76 ans des suites d'une affection cardiaque. Elle possède une sœur de 69 ans qui serait atteinte de rhumatismes.

Madame PE... est mise en extension continue, mais devant la persistance d'une déformation importante, et étant donné le bon état général on décide d'intervenir le 26 novembre 1954 : anesthésie au pentothalcurare, incision externe, on parvient sans trop de difficultés à dégager les fragments osseux, et à réduire la fracture : les fragments sont fixés par une broche de 18 centimètres, pénétrant par la fossette sus-trochantérienne et s'enfonçant dans la diaphyse. Le montage obtenu ne paraissant pas très solide, on complète l'intervention en immobilisant par un plâtre. Au cours de la réduction, on a remarqué que les fragments osseux étaient décalcifiés, on pense à la possibilité d'une fracture métastatique, mais l'examen général ne montre aucun signe de néoplasie au niveau des seins, du corps thyroïde, des reins.

Plusieurs contrôles radiographiques montrent que la réduction est satisfaisante. La malade est déplâtrée.

Elle rentre chez elle au mois de mai 1955.

Le 27 août 1956, elle revient à nouveau dans le service avec des signes de fracture du col du fémur droit identiques à ceux qu'elle présentait lors de sa première hospitalisation. Par ailleurs, elle se plaint d'une aggravation de ses douleurs, depuis quelques semaines, elles surviennent surtout la nuit, et elles présentent des paroxysmes très pénibles.

L'examen révèle dès l'inspection des déformations importantes localisées surtout au tronc : une cyphoscoliose très accentuée un aplatissement du thorax avec enfoncement du sternum au niveau duquel siège une tumeur mollasse mal limitée, qui est le centre d'un érythème diffusant sur la face antérieure du thorax.

Par ailleurs, on ne note pas d'amaigrissement, il existe une certaine pâleur et une fièvre légèrement oscillante avec des périodes d'apyrexie. Les digestions sont bonnes et l'appétit est conservé.

Le lendemain de son arrivée dans le service, Madame PE... voulant se redresser dans son lit en s'appuyant sur la main droite, ressent une vive douleur au niveau du bras droit qui l'immobilise. La radiographie révèle une fracture du tiers supérieur-tiers moyen de l'humérus, survenue au niveau d'une géode importante, l'humérus est par ailleurs criblé d'images arrondies. On continue l'exploration radiographique systématique du squelette, qui permet de découvrir des lésions multiples disséminées.

CRANE : présence de géodes multiples, arrondies, réalisant un aspect en mie de pain caractéristique.

THORAX : déformations importantes, en certains endroits les côtes ont disparu, en d'autres, elles ont un aspect boursouflé.

BASSIN et RACHIS : tassement des quatrième et cinquième vertèbres lombaires, aspect dentelé des ailes iliaques.

OS LONGS : On ne trouve pas de lésions au-dessous des coudes ni des genoux. Au niveau de la fracture du fémur droit, le col est soufflé par une énorme cavité qui réalise un aspect en massue ; le fémur est en outre rempli d'images arrondies ou ovalaires sur toute sa longueur.

Devant l'absence de néoplasme primitif, on pratique divers examens complémentaires :

SANG : Globules rouges 3.795.000
Globules blancs 5.740
Hémoglobine 72 %
Valeur Globulaire 0,91

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles	79 %
Petits lymphocytes	9)
Grands lymphocytes	2) 21 %
Monocytes	7)
Plasmocytes	3 (

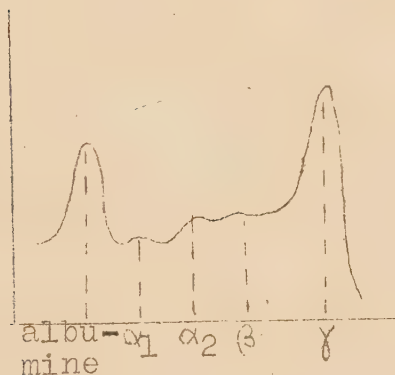
Temps de saignement	: 2 minutes
Temps de coagulation	: 10 minutes
Plaquettes	: 170.000
Vitesse de sédimentation	: 125 mm à la 1ère h

Urée sanguine	: 0,20 g
Glycémie	: 1,14 g
Lipides totaux	: 7,30 g
Cholestérol total	: 1,31 g
Cholestérol estérifié	: 0,87 g
Rapport Cholestérol estérifié/cholestérol total	: 66 %

Protides totaux	: 85,2 g
Sérine	: 39,8 g
Globuline	: 45,4 g
Rapport sérine/globuline	: 0,8

Dosage électrophorétique des protides sériques :

Albumine	:	34,6 %
Globuline : α_1	:	6,3 %
α_2	:	10,3 %
β	:	8,6 %
γ	:	40,2 %



Calcémie	:	83 mg/litre
Phosphatémie	:	37 mg
Phosphatase acide	:	4,14 U.Plümel
Phosphatase alcaline	:	1,98 U.Bodansky

URINES :

Pas d'albumine de BENCE-JONES, ni d'albumine ordinaire.

Culot de centrifugation : présence de cristaux d'oxalate de chaux.

EN RESUME :

Il existe une anémie hypochrome, une légère plasmocytose sanguine, une vitesse de sédimentation très accélérée, une inversion du rapport sérine/globuline, un pic électrophorétique au niveau des gamma globulines, une absence d'albuminurie.

La ponction sternale étant rendue difficile par la déformation importante du thorax, on pratique une biopsie au niveau de la fracture humérale.

Le compte rendu de l'analyse est le suivant (Melle GAUTHIER-VILLARS) :

"Fragments osseux constitués soit par des éléments normaux, soit par de l'os presque entièrement détruit et remplacé par de larges nappes de cellules toutes semblables entre elles. Ce sont des éléments ovalaires assez sombres, à noyaux périphériques disposés sans aucun ordre au contact de nombreux vaisseaux : il s'agit d'un "myélome plasmocytaire localisé au niveau d'un os".

EN CONCLUSION :

Les différents renseignements que nous ont fourni la radiologie, la biochimie et l'anatomie pathologique nous permettent de porter le diagnostic de "Myélomes multiples des os ou Maladie de KAHLER".

ETIOLOGIE

—:—

Classiquement, la fréquence des "Myélomes Multiples des os" ne semble pas très grande. GESCHICKTER pense qu'ils représentent 0,03 % de toutes les tumeurs malignes, et 3 % des tumeurs osseuses.

En 1954, des auteurs anglais (NAYLOR A. et CHESTER-WILLIAMS F.E.) disent : "Il est probable que la fréquence du myélome est plus grande qu'on ne le dit en général, et nous pensons que de nombreux cas sont diagnostiqués à tort comme des carcinoses secondaires, ou ne sont jamais diagnostiqués".

Si l'on analysé les statistiques démographiques de l'Organisation Mondiale de la Santé, on remarque que le taux de mortalité par myélomes multiples est environ 1 pour 100.000 habitants. De plus, il existe un myélome pour deux maladies d'Hodgkin et pour six leucémies.

Les "Myélomes Multiples des os" s'observent habituellement chez des sujets d'âge moyen ou avancé, et surviennent deux fois plus fréquemment chez l'homme que chez la femme :

- ADAMS et ses collaborateurs rapportant 61 cas trouvent 72 % d'hommes et 89 % ont plus de 60 ans.

- BAYRD et HECK étudiant 83 cas remarquent que l'âge moyen est 57 ans, les âges extrêmes 37 et 78 ans, et que les hommes représentent 76 %.

- LEBouc, analysant 50 observations, donne les chiffres suivants : 58 % d'hommes et 42 % de femmes.

Donc le "myélome multiple" est une affection de la deuxième moitié de la vie, cependant on a rapporté des cas chez les enfants et même chez des nourrissons de moins de 1 an, mais cela est exceptionnel.

Les circonstances déterminantes du "myélome multiple" sont ignorées. Certaines observations font jouer au traumatisme un rôle favorisant dans le déclenchement de l'affection :

MARCHAL et MALLET ont observé un plasmocytome de la voûte crânienne survenu plusieurs mois après un traumatisme ayant porté au même niveau, LEBouc signale également l'action favorisante d'un traumatisme dans les antécédents d'une observation.

LAYANI et ses collaborateurs ont signalé la possibilité de greffe du myélome sur une maladie de PAGET.

CLINIQUE

-:-

Le mode de début de la "Maladie de KAHLER" est variable, les manifestations cliniques initiales sont multiples (nous y reviendrons à propos des formes cliniques).

Dans les diverses formes évocatrices, le début est insidieux et lentement progressif marqué par de vagues douleurs attribuées parfois à un traumatisme, par une fatigue progressive. Parfois la maladie est révélée par une fracture spontanée, ou par la découverte d'une albuminurie.

LA MALADIE CONSTITUÉE - présente un ensemble clinique de base en rapport avec le syndrome osseux :

- LES DOULEURS -

Leur absence complète semble exceptionnelle. Elles existent dans 76 % des cas étudiés par CARSON; BAYRD et HECK les trouvent chez 86 % des malades atteints de "myélomes multiples".

Les douleurs osseuses sont souvent le syndrome d'alarme, elles débutent insidieusement. D'abord vagues, fugaces, mobiles, elles siègent au niveau du crâne, du rachis

du sternum, de la région latéro-thoracique, des membres, évoquant des diagnostics variés: céphalée banale ou héli-cranie, points de côté, rhumatismes.

Puis, elles se fixent, térébrantes, empêchant le sommeil, persistant pendant des mois malgré les analgésiques. Parfois, il existe des périodes de rémission pouvant durer plusieurs semaines. Elles peuvent s'aggraver brutalement lors d'un traumatisme, d'un effort minime.

En général, ces douleurs traduisent l'atteinte osseuse. L'examen local ne montre rien en dehors de douleurs provoquées vives en un point donné, il n'y a pas de topographie nerveuse, elles laissent libres les masses musculaires et les articulations.

Au cours de l'évolution ces douleurs s'atténuent avec le développement des tumeurs et la destruction osseuse, elles réapparaissent plus tard sous la forme de douleurs irradiées, dues à des compressions nerveuses nécessitant souvent la morphine : BAYRD et HECK indiquent dans leurs statistiques que 10 % des cas présentaient des douleurs de topographie radiculaire souvent sciatique, YOUNG trouve un myélome sur dix tumeurs simulant une hernie discale.

- LES FRACTURES SPONTANÉES -

Elles sont fréquentes au cours du myélome : 62 % des cas pour SNAPPER, 50 % des cas pour MARCHAL et MALLET. D'ailleurs, elles restent souvent méconnues en raison de leur localisation et du fond douloureux sur lequel elles se greffent. Elles sont précoces, parfois révélatrices de la maladie, elles sont alors précédées de douleurs locales. Elles peuvent être tardives, elles

sont alors révélées à l'occasion d'un examen radiologique, ou au cours d'une autopsie. Habituellement, elles sont multiples et surviennent soit spontanément, soit à l'occasion d'un traumatisme qui peut être minime, ce qui souligne leur caractère pathologique. Leur siège est variable, souvent les os longs des membres, le rachis.

- TUMEURS OSSEUSES -

Elles représentent 22 % des cas dans la statistique d'ADAMS, et elles peuvent échapper à la palpation. Elles réapparaissent en général tardivement. En règle, elles sont multiples, dans certaines observations leur apparition successive en des points différents a été notée. Leur taille varie d'un pois à une pomme, leur consistance est dure ou élastique suivant que la corticale est intacte ou rompue. Elles peuvent être pulsatiles, et changer brusquement de volume à la suite de modifications circulatoires, elles peuvent devenir très douloureuses. Elles prédominent dans les régions costo-vertébrales et surtout costo-chondrales, les auteurs décrivent "le rosaire parasternal". Au niveau du crâne, elles peuvent être enchâssées dans la table externe, indépendantes des téguments, de consistance ferme, ou donner l'impression de lacunes percées "comme à l'emporte-pièce", aux bords mous et dépressibles. On les rencontre également au niveau des os plats, des ceintures pelvienne ou scapulaire, et des épiphyses des os longs.

- DEFORMATIONS DU SQUELETTE -

Très souvent tardives, elles sont en rapport avec le processus intense de raréfaction osseuse. Certains malades ont un

aspect recroquevillé.

On observe surtout des cyphoses ou cyphoscolioses accentuées, un thorax modifié par des tuméfactions en certains endroits, par des fractures de côtes, et par un enfoncement du sternum ; ce qui contribue à favoriser l'éclosion des complications pulmonaires fréquemment rencontrées.

- SIGNES GENERAUX -

L'atteinte de l'état général est presque constante. L'asthénie est progressive, le teint est terreux, blafard. L'amaigrissement est rapide, dépassant souvent 5 kg.

La fièvre existe dans 52 % des cas, elle peut revêtir des aspects variés, mais elle est souvent intermittente avec des périodes d'apyrexie.

Ce syndrome de la période d'état est très souvent complété par d'autres troubles.

SIGNES NEUROLOGIQUES -

Les myélomes viennent immédiatement après les métastases cancéreuses dans l'étiologie des compressions médullaires par tumeurs.

On peut observer des radiculalgies, des paralysies centrales, des paralysies des nerfs craniens ou périphériques, des troubles sensoriels (diplopie, anisocorie, diminution de la vision ou même cécité par thrombose de l'artère centrale de la rétine).

Des signes neurologiques peuvent s'observer, en dehors de toute compression,

par un processus de périnévrite.

SIGNES PULMONAIRES -

Les manifestations pulmonaires accompagnant la maladie de KAHLER sont fréquentes et polymorphes : bronchite diffuse avec emphyseme, épisodes récidivants de pneumopathies aiguës, plus rarement formes traînantes simulant une tuberculose.

Le début habituellement est brutal sans prodromes presque toujours au cours d'une poussée évolutive de la maladie. Il peut exister des manifestations pulmonaires muettes cliniquement. Radiologiquement, les images rencontrées sont la traduction de manifestations infectieuses, parfois, elles répondent à des troubles d'hypoventilation, rarement elles correspondent à des proliférations tumorales.

L'Histologie montre :

- soit un aspect banal : hépatisation, aspect mésenchymateux,
- soit des infiltrats plasmocytaires : dans l'épithélium bronchique ou dans le parenchyme pulmonaire.

Ces pneumopathies récidivantes seraient dues à une carence des processus d'immunsation : l'hyperglobulinémie pathologique réduirait la production des gamma globulines anticorps au profit des globulines myélomateuses. Ces dernières, même quand elles migrent avec une mobilité de gamma globuline, sont très différentes des globulines normales (propriétés physiques différentes, faible teneur en méthionine et thréonine de certaines).

MANIFESTATIONS RENALES -

De CASTELLO, HOPKINS, et FAVORY font les premières recherches en 1910 sur ces manifestations. Plus récemment, de SEZE, LAYANI, Melle GAUTHIER-VILLARS ont publié de nombreux travaux.

Les signes d'atteinte rénale s'observent dans 61 à 70 % des cas. Ils sont presque constants lorsque la protéine de BENCE JONES est présente, mais il n'y a pas de rapport entre l'importance de l'élimination de la protéine thermo-soluble et le degré d'insuffisance rénale.

Le plus souvent, se trouve réalisé le tableau d'une néphrite subaiguë azotémique latente : l'albuminurie est généralement modérée, la cylindrurie se rencontre assez souvent, et il existe de l'oligurie qui à l'extrême peut confiner à l'anurie. Lorsque l'azotémie s'élève, des céphalées, des vomissements et de la diarrhée apparaissent. Il est rare d'observer de l'hypertension et des signes cardio-vasculaires.

Les œdèmes manquent le plus souvent, malgré la cachexie qui se développe et l'hyposérinémie dont les effets sont sans doute corrigés par l'hyperglobulinémie.

Les épreuves fonctionnelles rénales sont précocement perturbées.

Les examens anatomiques montrent plusieurs variétés de lésions :

- Infiltration myélomateuse diffuse ou en plaque refoulant le tissu rénal, mais ne modifiant ni les glomérules, ni les tubules.

- Amas protéiques dans la lumière des tubes et dans les cellules tubulaires. Des macrophages sont visibles dans la lumière des tubes. Autour, il y a une infiltration de cellules lymphoïdes avec sclérose.

- Sclérose interstitielle, ou glomérulaire, ou périvasculaire.

- Amylose fréquente.

La pathogénie de ces lésions est discutée, il s'agirait de la protéine de BENCE JONES.

L'atteinte rénale constitue pour le malade atteint de "Maladie de KAHLER" une manière de mourir. Dans la statistique d'ADAMS 50 % des malades meurent dans un tableau de grande azotémie classique. La survenue d'une atteinte rénale doit inciter à la prudence dans le maniement des médicaments agressifs.

MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES -

Des phénomènes hémorragiques s'observent dans un tiers des cas (39 % chez les malades d'ADAMS). Elles peuvent marquer le début de l'affection. Les hémorragies nasales et gingivales sont les plus fréquentes ; les hémorragies digestives, rénales, génitales, le purpura, sont plus rares. Spontanées ou provoquées par une cause minime, elles ont pour caractère commun leur répétition et leur résistance aux thérapeutiques hémostatiques. L'anémie est constante.

L'EXAMEN VISCERAL SERA COMPLET -

On appréciera l'état du foie. L'hépatomégalie est rare, mais l'atteinte biologique

est fréquente. Les cellules plasmocytaires ou lymphoïdes envahissent les sinusoides, ou les régions périportales, ou toute la glande avec destruction du parenchyme hépatique. La rate peut être légèrement augmentée de volume, on examinera également l'état des ganglions.

On recherchera une localisation extra-osseuse du processus plasmocytaire particulièrement au niveau des amygdales, des testicules, de la peau : des investigations complètes doivent préciser son degré d'extension.

Cet examen clinique apporte une conclusion négative importante : l'absence de signes cliniques d'un néoplasme primitif (prostate, sein, corps thyroïde, organes génitaux), ce qui permet d'envisager le diagnostic de "Myélome" chez ce malade présentant un syndrome diffus de douleurs, de fractures spontanées et de déformations osseuses : mais la clinique seule ne peut permettre le diagnostic.

EXAMENS PARACLINIQUES

- : -

La Radiologie et le Laboratoire, principalement l'étude électrophorétique du sérum et de l'urine, assurent le diagnostic de la "Maladie de KAHLER".

RADIOLOGIE -

Les examens radiologiques doivent porter sur le squelette en entier. On multipliera les incidences (position de STENVERS et de HIRTZ pour voir les rochers souvent altérés).

Si nous analysons l'ensemble des statistiques, nous trouvons 86 % des cas qui présentaient des images pathologiques, et parmi ceux-ci 70 % avaient des images évocatrices.

Les images évocatrices sont représentées par des lacunes osseuses associées à une ostéoporose diffuse et quasi constante, elles présentent les caractères suivants :

- Leur multiplicité au sein des espaces médullaires.

- La netteté de l'image, sa clarté, ses bords bien précis, arrondis.

- L'importance de la destruction osseuse.
- L'absence de toute condensation périphérique.
- L'absence de toute réaction périostée.

Le tableau constitué par ces géodes peut être également en rapport avec la carcinomatose osseuse secondaire, d'où la recherche systématique d'un néoplasme primitif.

Les lésions myélomateuses radiologiques prennent des aspects plus ou moins variés selon leur localisation :

CRANE : on observe fréquemment de nombreuses perforations qui paraissent faites "à l'emporte-pièce". Ces microgéodes dans notre observation donnent un aspect en mie de pain caractéristique.

Spuvent les rochers sont déformés, hyperostosés, et il existe un rétrécissement du trou auditif.

THORAX : Les côtes et le sternum présentent des lacunes et des boursoufflures associées, les fractures sont fréquentes.

RACHIS : Les vertèbres peuvent être anormalement transparentes par décalcification étendue, seul persiste dans certains cas l'aspect linéaire de leur contour. Les lacunes sont nombreuses. Ces lésions finissent par entraîner une érosion du corps vertébral, et ensuite un effondrement des vertèbres avec des déformations importantes.

BASSIN : Il y a réduction de la surface

des ailes iliaques. Les nombreuses cavités confluentes donnent des aspects de dentelle. Dans l'ensemble, le bassin est déformé, on peut trouver des fractures au niveau des branches du pubis.

OS DES MEMBRES : parfois des lacunes s'organisent "en chapelet", séparées par des espaces sains elles peuvent déborder sur la corticale osseuse, mais il n'y a pas de réaction périostée. Parfois l'épiphyse est soufflée et trabéculée à l'extrême mais sans caractère de malignité.

Parfois les masses tumorales, bien circonscrites fusent dans les tissus mous.

Les fractures spontanées ou traumatiques sont fréquentes, et le cal peut être envahi secondairement par le processus myélomateux. Habituellement, on n'observe pas de lésion au-dessous du coude et du genou, de même le maxillaire inférieur est rarement touché. L'ostéoporose diffuse peut représenter le seul signe radiologique de la "Maladie de KÄHLER", ainsi se trouve réalisée la myélomatose diffuse décalcifiante de LIEVRE et de WEISSENBAACH sur laquelle nous reviendrons.

Dans certains cas, les lésions radiologiques sont absentes (12 % des cas dans la statistique de BAYRD et HECK), ce qui renforce l'intérêt des recherches biologiques.

LE LABORATOIRE -

- Etude cytologique : SANG :

SABRAZES a écrit : "L'absence habituelle de modifications du sang traduit l'inertie des organes hématopoïétiques". Ainsi la

formule sanguine peut être muette, cependant l'anémie est rarement absente à une phase avancée de la maladie : anémie modérée normochrome ou hypochrome, parfois anémie grave (moins de 1.500.000 globules rouges), pouvant revêtir le type pernicieux avec réaction médullaire (présence d'hématies nucléées, de myélocytes). La numération des globules rouges peut être rendue difficile par suite de l'agglutination des hématies dans la solution de HAYEM, probablement en rapport avec la modification des charges électriques due à la grande quantité de globulines présentes dans le plasma. Les modifications de la formule blanche sont beaucoup plus rares : leucopénie avec granulopénie, ou apparition d'un état leucémique à la fin de l'évolution (leucémie myélo-plasmocytaire dans le cas de MARCHAL). La présence de cellules myélomateuses de type plasmocytaire a été retrouvée dans notre observation (3%).

Des troubles de la coagulation ont été décrits par MAGNUS-LEVY. Les plaquettes peuvent être diminuées, on constate alors une augmentation du temps de saignement. De même on a signalé des troubles de la rétraction du caillot.

La vitesse de sédimentation est presque toujours très accélérée (125 millimètres à la 1ère heure dans notre observation), même en l'absence de fièvre ou d'anémie, elle débute très rapidement et peut être totale dans la première heure.

MOELLE

— : —

L'étude du myélogramme a représenté un progrès fondamental en mettant en évidence dans la grande majorité des cas, le plasmocyte, élément cytologique du myélome.

La moelle peut être prélevée par ponction sternale ou par biopsie (dans notre observation nous avons préféré la biopsie à la ponction sternale en raison des déformations très importantes du thorax, et de la transformation du sternum en une masse mollassse aux limites imprécises).

La ponction sternale (HENING, ROHR, REICH, CARNOT et CACHERA) est la plus couramment employée en raison de la consistance friable de l'os. Elle n'apporte des renseignements que si elle porte sur une région infiltrée de cellules néoplasiques. En cas d'échec, il faut ponctionner un autre territoire osseux (au niveau d'un nodule costal, par exemple, repéré par l'examen clinique ou par la radiographie).

La biopsie doit porter sur une zone accessible où existe une atteinte osseuse vérifiée.

Le myélogramme ainsi obtenu est très

caractéristique : le taux des éléments médullaires normaux est très diminué, et la moelle est envahie de plasmocytes ou de cellules se rapprochant plus ou moins des plasmocytes, dans certains cas les frottis sont représentés par de véritables nappes plasmocytaires. Le pourcentage de ces cellules varie de 30 % à 80 %, il a tendance à augmenter au cours de l'évolution de la maladie.

Parfois ces plasmocytes sont typiques : petite taille, noyau excentrique, chromatine disposée en damier, absence de nucléole, coloration bleu-outremer de protoplasme, existence d'un anneau clair péri-nucléaire.

Plus souvent les plasmocytes myélomateux ont des caractères malins : taille plus grande (15 à 25 microns), anisocytose avec prédominance de grandes cellules, teinte lilas ou aspect décoloré du cytoplasme. Certains éléments sont hétérogènes bleus au centre, rosés à la périphérie. Lorsque les vacuoles sont multiples, on les appelle cellules de MOTT. Les nucléoles sont constants. On peut encore observer des noyaux polysegmentés, des cellules multi-nucléées, des images de mitoses normales ou anormales.

- D'autres aspects peuvent également se rencontrer :

- cellules type lymphoïde adulte,
- noyaux nus ressemblant aux noyaux des plasmocytes,
- cellules histio-monocytaires et endothéliales.

Toutes les formes intermédiaires jus-

qu'au plasmocyte peuvent être observées.

SCHULTEN a écrit : " Toutes les cellules rencontrées répondent à une même espèce offrant des aspects différents suivant le degré de maturation, elles dérivent des éléments du reticulum et présentent en évoluant une analogie plus ou moins marquée avec les plasmocytes".

La plasmocytose peut être observée en dehors du myélome :

- La plasmocytose réactionnelle faite de cellules inflammatoires, adultes, sans caractère de malignité peut être rencontrée au cours des réactions allergiques (poussées de rhumatisme articulaire aigu, accidents sériques), au cours des agranulocytoses ("Le syndrome plasmocytose-hyperglobulinémie des agranulocytoses côtoie et franchit peut-être les frontières du myélome" de GENNES et MARCHAL), au cours de certaines néoplasies, sein, prostate (MARCHAL-MALLET, ISAL et MARLAND).

- Les pseudo-plasmocytes : on peut évoquer un plasmocytome à cellules de MOTT devant l'aspect vacuolé de certaines cellules métastatiques médullaires.

En résumé, l'étude du myélogramme montre que les aspects cellulaires des myélomes multiples sont variés, le plasmocyte étant la cellule la plus fréquente.

ETUDE BIOCHIMIQUE -

- Examen chimique du sang :

Le sérum sanguin normal, qui contient 70 g de protéines par litre, est composé

de plusieurs types de protéines : la sérum-albumine (50 à 55 %), les sérum-globulines que l'on distingue en α , β , γ globulines suivant leur comportement sous l'influence d'un champ électrique.

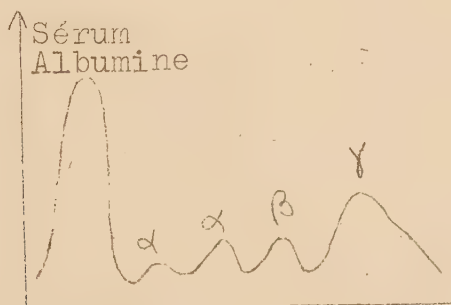
Dans le "Myélome multiple" on observe une hyperprotéinémie due à l'accroissement d'une des fractions globuliniques. Les modifications de la protidémie furent signalées pour la première fois en 1899 par ELLINGER, plus récemment il faut citer les travaux de PERLZWEIG, DEBRUC, GESCHICKTER et MAGNUS-LEVY. Ces modifications sont observées dans 50 % des cas et souvent seulement à la fin de l'évolution. L'hyperprotidémie coïncide avec la protéinurie ou s'élève quand la protéinurie diminue. C'est le signe humoral essentiel de la maladie de KAHLER, le taux des protides est habituellement au-dessus de 100 grammes par litre (167 g chez un cas de VIGNATI), cette augmentation de la protidémie ne peut se rencontrer que dans les myélomes, le kala-azar et certaines cirrhoses. Cette hyperprotidémie s'accompagne d'une forte hyperglobulinémie et d'une hyposérinémie entraînant une inversion du rapport sérine/globuline. Le fibrinogène est souvent augmenté. L'hyperglobulinémie a pour conséquence dans certains cas l'autoagglutinabilité des hématies, l'augmentation de la vitesse de sédimentation. L'étude fractionnée des différents éléments protidiques peut être réalisée par différents procédés.

- L'électrophorèse : LONGWORTH a donné les premiers résultats de l'électrophorèse du sérum de myélomateux. Il faut citer encore les travaux de GUTMAN, MOORE, WUHRMANN, WUNDERLY et WIEDEMANN.

Principe : On dispose la solution du sérum dans un tube en U dans lequel on fait passer un courant électrique pendant plusieurs heures. Sous l'influence du champ électrique, les différents constituants protéiques migrent vers les électrodes avec des vitesses différentes, et on observe plusieurs couches. On apprécie les concentrations en protéines de chaque couche par étude de l'indice de réfraction, et on inscrit les résultats sur une courbe.

Normalement, par ordre de mobilité décroissante, on trouve les composés suivants :

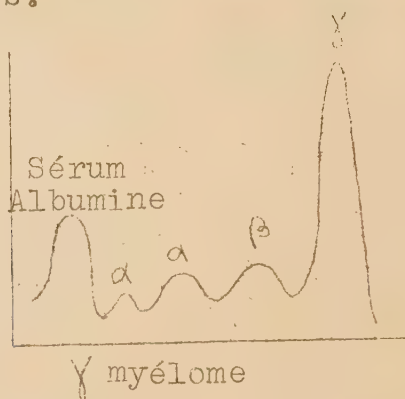
- Albumine	55 à 73 %
- Globuline α_1 et α_2	5 à 9 %
- Globuline β	8 à 12 %
- Globuline γ	13 à 22 %



On peut également utiliser la micro-électrophorèse sur papier, mais c'est une méthode comparative, non absolue, les résultats variant selon les conditions d'expérience.

Dans le "myélome" on constate l'augmentation d'une fraction globulinique homogène sous la forme d'un pic étroit et important,

ou sous la forme d'une tache pathologique dans la microélectrophorèse sur papier. Le plus souvent le composé protéique anormal a une mobilité électrophorétique comparable à celle des gamma globulines, et il représente 40 à 50 % de la totalité des protéines sériques.



Dans certains cas, on peut trouver une augmentation de β globulines, et exceptionnellement une augmentation des α globulines. Il peut y avoir une augmentation simultanée de plusieurs types de globulines (β et γ par exemple). Au cours de l'évolution, la formule électrophorétique peut se modifier (par exemple un myélome β peut se transformer en myélome γ).

ADAMS insiste sur de petites anomalies : un petit sommet anormal, un sommet non élevé, mais pointu au lieu d'être arrondi, de petites irrégularités sur le versant de la courbe gamma.

En outre, la protéine myélomateuse peut avoir une vitesse électrophorétique propre, différente de celle des composants du sérum. Pour LOEFFLER, WUHRMANN et WUNDERLY, l'évolution serait rapide pour les myélomes de type α , moins rapide pour les types β plus lente pour les γ .

Seule, une affection très rare, la macroglobulinémie de WALDENSTROEM, caractérisée par une polyadénopathie et des hémorragies, donne une image électrophorétique voisine de celle du myélome, la parenté nosologique des deux affections est d'ailleurs probable.

Après le protéinogramme, on peut réaliser le glucoprotéinogramme (coloration à l'acide périodique, réactif de SCHIFF) et le lipoprotéinogramme (coloration au Noir Soudan). Dans la plupart des cas, on trouve au niveau de la protéine myélomateuse une bande colorable par les réactifs spécifiques des glycoprotéines et des lipoprotéines.

- Immuno-électrophorèse de GRABAR et WILLIAMS. On réalise une électrophorèse du sérum en gélose, on dispose un immun-sérum de cheval préparé à l'aide de sérum humain normal. Les anticorps de ce sérum rencontrent les diverses fractions isolées par électrophorèse, et donnent au contact de ces antigènes des précipités se disposant selon des courbes multiples. GRABAR, FAUVERT, BURTIN et HARTMANN ont montré qu'il existait souvent des anomalies au niveau des gamma-globulines (épaississement du trait de précipitation) et que parfois se révélait une protéine anormale (trait supplémentaire.).

LEBOUC pense que toutes les protéines myélomateuses sont immunologiquement des γ globulines de mobilité variable à l'électrophorèse, et il propose d'abandonner la classification habituelle des myélomes en α , β , γ pour celle en γ normal, γ rapide, γ lent, selon que la protéine myélomateuse a une mobilité égale, supérieu-

re ou inférieure à celle des globulines physiologiques.

- Ultra-centrifugation (Méthode de SVEDBERG). Elle permet d'étudier la répartition des molécules protidiques en fonction de leur poids moléculaire, sous l'influence de la force centrifuge. Cette méthode vient compléter les résultats de l'électrophorèse.

- Il faut encore signaler les recherches de SANDOR, qui étudie les courbes de précipitation des euglobulines en fonction du pH. SANDOR interprète les anomalies du diagramme comme des troubles fonctionnels du système réticulo-endothélial : la déviation alcaline signifierait un hyperfonctionnement, la déviation acide un hypofonctionnement. Selon PAGET il existerait des myélomes à prédominance d'euglobulines (courbes élevées), de pseudo-globulines (courbes plates).

Parmi les autres anomalies chimiques du sang, la calcémie est normale ou légèrement élevée, la phosphorémie est normale, les phosphatases acide et alcaline ne sont pas modifiées, l'urée sanguine est variable selon les signes d'atteinte rénale, le taux des lipides totaux peut être abaissé.

- Examen chimique des urines -

La fréquence de la protéinurie de BENCE JONES est variable : 75 % des cas pour MAGNUS-LEVY, 50 % selon BAYRD et HECK.

Elle peut être intermittente au début, et constante ensuite. Pour la mettre en

évidence, on chauffe de l'urine filtrée, vers 56° il se forme un précipité qui se redissout quand on augmente la température. Vers 90°, l'urine redevient limpide. Par refroidissement le précipité se reforme. La précipitation est totale et irréversible dans certaines conditions optima de salinité (chlorure de sodium à 20 %) et d'acidité (pH = 4,5). La recherche quantitative se fait selon le procédé de FLESSLINGER : séjour au bain-marie pendant une nuit, lavage du précipité à l'alcool, dessiccation et pesée. Le taux est variable augmentant progressivement, puis diminuant au stade de cachexie terminale, sa disparition complète est rare.

La protéinurie peut être constituée par de l'albumine ordinaire associée à l'albumine de BENCE JONES ; on élimine l'albumine banale coagulée par la chaleur en filtrant l'urine sur un entonnoir à filtration chaude, et au cours du refroidissement, le filtrat s'opacifie par suite de la précipitation de la protéine de BENCE JONES.

En réalisant l'électrophorèse de l'urine concentrée, on trouve des résultats analogues à ceux obtenus dans l'étude électrophorétique de l'hyperprotidémie ; c'est-à-dire la présence dans l'urine myélomateuse d'une protéine anormale à vitesse de globulines, isolée et homogène.

On peut compléter cette étude par une immuno-électrophorèse.

La protéine de BENCE JONES peut se rencontrer dans d'autres affections (sarcomes osseux, métastases osseuses de cancers

viscéraux), mais sa constatation contribue grandement à orienter le diagnostic de myélome.

Enfin, l'examen des urines doit comporter un culot de centrifugation qui peut montrer des cylindres granuleux, et des hématies.

- Relations entre la globuline myélomateuse et la protéine de BENCE JONES -

Selon la conception pathogénique de MAGNUS-LEVY, la protéinurie de BENCE-JONES et l'hyperglobulinémie sont d'origine médullaire en rapport avec l'activité des cellules néoplasiques, elles ne sont donc liées que par leur origine commune.

PUTMAN et HARDY utilisant du glyco-colle comportant du carbone et de l'azote marqués, étudient ensuite les protéines anormales sériques et urinaires. Ils déduisent de leurs expériences que la synthèse biologique de la protéine de BENCE JONES et celle de la globuline myélomateuse sont absolument indépendantes. D'autre part, à l'aide de lysine marquée, ils précisent que la protéine de BENCE JONES marquée est synthétisée et excrétée en 30 à 60 minutes.

Il semble donc que chez le myélomateux existent deux processus différents, une dysprotéïnémie type globuline sérique et une dysprotéïnurie type BENCE JONES.

EVOLUTION

-:-

Le "Myélome" est constamment fatal malgré la thérapeutique, s'aggravant progressivement, ou évoluant de façon discontinue avec des périodes de rémission.

La maladie dure en moyenne 6 à 18 mois, il existe des formes plus courtes et des formes plus longues (6 à 8 ans).

Au cours de l'évolution de la maladie, les déformations du squelette, les douleurs, les paralysies, les fractures spontanées immobilisent le malade au lit. La cachexie progressive entraîne l'issue fatale, les complications bronchopulmonaires, rénales, neurologiques peuvent hâter celle-ci. On ne peut retenir d'arguments pronostiques valables de l'ensemble des signes cliniques et biologiques.

-:-

FORMES CLINIQUES

- :-

Leur énumération serait longue, car les frontières sont imprécises, on peut rencontrer toutes les formes de transition. La maladie peut changer d'aspect au cours de son évolution, même le type cytologique peut varier.

- Selon le mode de début : Lorsque nous avons étudié la clinique de la "Maladie de KAHLER", nous avons passé en revue différentes manifestations qui peuvent toutes représenter les premiers symptômes de l'affection. Nous insisterons cependant sur les formes débutant par une manifestation extra-osseuse, généralement rhino-pharyngée (plasmocytome de l'amygdale).

- Selon l'allure générale : le "Myélome" peut s'accompagner de dépôts amyloïdes, dont la localisation est celle de l'amylose systématisée primitive (cœur, vaisseaux, tube digestif) et non celle de l'amylose secondaire aux suppurations prolongées (foie, rate, rein). Les manifestations cliniques sont :

- soit viscérales : polyarthrite, hémorragies digestives, insuffisance cardiaque.

- soit cutanéomuqueuses : macroglossie, suffusions hémorragiques cutanéomuqueuses,

petits éléments siégeant au niveau des téguments et surtout des paupières qu'ils infiltrent.

= La forme anémique peut revêtir tous les types.

= La forme septicémique est rapidement cachectisante.

= La forme rénale que nous avons déjà étudiée.

= Certaines formes débutent par une pneumopathie, par un ictère.

= Il faut citer également la forme à étapes successives et éloignées : MARCHAL a décrit des myélomes diffusant progressivement dans tout le squelette à partir d'une tumeur isolée, pouvant siéger en dehors du squelette. Les poussées sont séparées par de longues rémissions et l'évolution dure ainsi plusieurs années, l'extension semble réalisée par des métastases se propageant à partir d'un foyer unique.

= La myélomatose décalcifiante diffuse décrite par WEISSENBACH et LIEVRE est caractérisée par l'absence de foyers lacunaires radiologiquement et par l'existence d'une décalcification diffuse importante, histologiquement par une prolifération dense de cellules myélomateuses, Cet aspect serait dû à l'extension continue des plasmocytes malins qui progressent en vastes coulées, le long des espaces médullaires en respectant la corticale (MARCHAL).

= Formes associées à un processus leucémique : En général la maladie a l'allure d'une leucose : anémie grave, lésions buccales, syndrome hémorragique, douleurs

osseuses, plasmocytose sanguine et médullaire importante. Mais il existe toutes les formes intermédiaires entre leucémie ostéotrope et myélome :

- soit par l'allure des lésions osseuses : douleurs et lacunes osseuses associées à une leucoblastose médullaire et viscérale (rate, rein, foie).

- soit par l'allure du syndrome hématologique et biologique : leucémie myéloïde, plus hyperglobulinémie.

La "MALADIE DE KAHLER" se révèle comme une maladie de système pouvant revêtir de multiples formes cliniques.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

— : —

- Le nodule osseux myélomateux :

- Anatomie macroscopique : à l'autopsie, les nodules myélomateux apparaissent multiples, le squelette paraît parfois criblé de tumeurs sphériques. Leur volume est modéré, variant de celui d'une cerise à celui d'une orange, toutes les tumeurs ont à peu près le même volume. Leur consistance est molle, friable avec des zones hémorragiques ou nécrosées. Leur coloration est gris jaune ou brunâtre, se distinguant facilement de la moelle osseuse. Les nodules érodent l'os et peuvent faire saillie sous le périoste, il n'y a pas de réaction constructive de la part de l'os avoisinant. Ils ont tendance à confluer, créant de vastes pertes de substance, d'où résultent les fractures pathologiques et les tassements vertébraux. Dans les formes diffuses, les nodules ne sont plus séparés par des intervalles de moelle saine. Les nodules ont les mêmes localisations que celles découvertes radiologiquement, les sièges d'élection sont les côtes, le sternum, les vertèbres, le crâne.

- Anatomie microscopique : Les lésions sont plus étendues que ne le laissait pré-

voir l'examen macroscopique. En dehors des nodules on rencontre des foyers plasmocytaires. En outre, le nodule myélomateux n'a pas de limite nette, on passe graduellement à la moelle osseuse normale qui peut renfermer des ostéoclastes.

Dans la partie centrale du noyau un stroma ténu, remplacé parfois par des travées hyalines et conjonctives, supporte des nappes denses et homogènes de cellules appartenant à la lignée plasmocytaire. Entre les éléments se trouvent des zones hémorragiques, des plages de nécrose, des vaisseaux à parois propres. L'histogenèse des plasmocytomes a soulevé de nombreuses discussions, l'origine réticulaire du plasmocyte est maintenant démontrée par l'existence d'analogies cellulaires, et surtout par l'existence de formes de passage entre la cellule réticulaire fixe et le plasmocyte différencié (ROHR).

L'extension à distance est discutée; selon MAGNUS-LEVY, il s'agirait de métastases vraies, d'autres auteurs admettent le développement simultané de plusieurs foyers osseux.

- Les lésions associées : traduisent certains signes cliniques, certaines complications.

a) Les lésions non myélomateuses du squelette :

- La décalcification est constante autour de chaque nodule, elle peut être étendue dans certains cas.

- L'amylose a été particulièrement étudiée par MAGNUS-LEVY. Elle est rarement

généralisée, mais elle se localise au niveau de l'appareil locomoteur infiltrant l'intérieur et le pourtour des articulations et les muscles. On connaît le rôle fondamental de l'hyperglobulinémie dans la genèse de la maladie amyloïde.

b) Les lésions viscérales et ganglionnaires

Elles sont rares. On peut rencontrer des nodosités myélomateuses au niveau de la rate, du foie, des ganglions, des reins, des glandes endocrines, du coeur, de la peau et même du tissu cellulaire sous-cutané. Certains auteurs pensent qu'il s'agit de métastases, pour d'autres auteurs, ce sont des métaplasies myéloïdes post-anémiques.

NATURE ET PLACE NOSOLOGIQUE

— : —

- La nature néoplasique de la "MALADIE DE KAHLER" semble indiscutable. Le "Myélome" résulte de la prolifération d'un seul élément cellulaire, chaque nodule a des caractères malins (il détruit l'os et se substitue à lui), les cellules ont des aspects néoplasiques. Quant à la multiplicité des foyers, pour certains il s'agirait de métastases, pour d'autres la "MALADIE DE KAHLER" est une néoplasie de système se traduisant par une dissémination des nodules (stade de développement de tous les foyers à peu près identiques).

Si l'on étudie la situation de la "MALADIE DE KAHLER" dans le cadre des myélomatoses, cette notion de néoplasie de système se trouve renforcée :

- Les rapports entre les leucoses à plasmocytes et les "myélomes" ont été très discutés. On connaît de nombreuses formes de passage entre les deux affections ; c'est ainsi que se situe la myélose ostéomalacique de BOUCHUT, LEVRAT et GUICHARD, caractérisée par des douleurs diffuses, une ostéoporose étendue et une hyperplasie myéloïde globale, parfois myéloblastique. La myélose ostéomalacique n'est séparée

de la myélomatose décalcifiante diffuse que par la nature des cellules proliférantes.

Expérimentalement, FURTH inoculant des myélocytes malins provenant d'une leucose myéloïde à des souris saines, par voie intrapéritonéale, détermine des "myélomes" multiples chez ces souris avec ou sans leucémie terminale.

Selon MILLIEZ et MALLARME, leucoses et myélomes sont deux aspects d'une même maladie : "Le myélome étant la variété tumorale et sarcomateuse, la leucose étant l'aspect diffus viscéral et sanguin".

- Entre sarcome d'EWING et myélomes, les différences paraissent plus grandes. Cependant OBERLING a décrit les formes de passage entre les deux affections : les cellules mères du sarcome d'EWING proviennent du tissu réticulo-endothélial et représentent des réticulo-sarcomes de la moelle osseuse pouvant évoluer soit vers le type endothélial, soit vers le type hématopoïétique (réticulo-plasmosarcome de SABADINI). Donc ces tumeurs différencieraient essentiellement par les phases variables de maturation de leurs éléments.

- Les plasmocytomes : processus d'inflammation chronique des os à plasmocytes rencontrés dans la tuberculose, la syphilis, doivent être distingués des myélomes plasmocytaires. Entre les plasmocytomes des os localisés, bénins, et les myélomes multiples des os, se trouvent toute une série de formes intermédiaires (observation de MARCHAL et MALLET montrant la généralisation d'une tumeur plasmocytaire extra-osseuse).

Ainsi, la "MALADIE DE KAHLER", véritable maladie de système, s'intègre dans le cadre des myélomatoses.

DIAGNOSTIC POSITIF

— : —

La "MALADIE DE KAHLER" est maintenant diagnostiquée plus fréquemment grâce aux renseignements fournis par l'examen clinique, l'exploration radiologique, la ponction sternale, les examens biologiques.

L'examen clinique révélant les douleurs, les déformations osseuses, les fractures, oriente vers une affection diffuse du squelette.

L'examen radiologique précise les images pathologiques, bien que celles-ci puissent être trompeuses ou même faire défaut.

La plasmocytose médullaire n'est pas pathognomonique.

Les anomalies biologiques ne sont pas constantes.

Le diagnostic sera porté en coordonnant les différents renseignements après les avoir discutés de façon approfondie.

— : —

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

--:--

- CLINIQUE : les douleurs, les déformations osseuses, les fractures, les troubles de compression, l'anémie font d'abord évoquer les diagnostics de rhumatismes, radiculites, syphilis osseuse ou nerveuse, anémie primitive ou secondaire.

- RADIOLOGIE : C'est le diagnostic d'une affection osseuse diffuse.

- La maladie de PAGET est facilement éliminée.

- Les diverses ostéomalacies seront distinguées de la myélomatose décalcifiante diffuse par la ponction sternale et les examens de laboratoire.

- L'ostéose parathyroïdienne est révélée par le syndrome humoral, et particulièrement par l'augmentation de la phosphatase.

- La maladie de HAND-SCHULLER-CHRISTIAN donne au niveau du crâne et parfois sur tout le squelette, des lacunes à bords nets, mais il existe des signes associés : diabète insipide, exophtalmie, troubles de la croissance.

- La maladie de BESNIER-BOECK, la tuberculose osseuse kystique multiple atteignent rarement les os que touche le myélome.

- Les cancers multiples du squelette :

- Les ostéosarcomes à métastases multiples, de même que les métastases du sarcome d'EWING, seront identifiés car les formations secondaires ont le caractère ostéogénique de la tumeur primitive, nettement développée à ce moment.

- Les métastases multiples de certains épithéliomas viscéraux représentent le gros diagnostic différentiel de la "MALADIE DE KAHLER". Le diagnostic est facile, quand on a la notion du cancer primitif (prostate, rein, sein, corps thyroïde). Dans les cas difficiles, il faut essayer de rechercher les signes de réaction osseuse au voisinage des lacunes (condensation péri-lacunaire, rupture de la corticale, taches denses disséminées), l'atteinte possible des extrémités, une systématisation moins nette des lésions, et l'existence fréquente d'une réaction érythroblastique médullaire ou sanguine, on s'aidera de la biopsie si cela est nécessaire.

- BIOLOGIE :

- La protéinurie de BENCE JONES peut se rencontrer dans les leucémies, les anémies pernicieuses, la maladie de HODGKIN, les cancers secondaires du squelette, l'ostéomalacie, les endothéliomes et les ostéosarcomes.

- L'hyperprotidémie s'observe également dans les métastases cancéreuses et dans les leucoses.

TRAITEMENT

- :-

Un traitement de fond sera associé au traitement général comportant des anti-anémiques, du calcium, du phosphore et des vitamines.

- RADIOTHERAPIE : c'est le traitement classique des myélomes. En raison de la généralisation du processus, on préfère la téléradiothérapie totale aux irradiations locales. Son rôle est purement palliatif, et les résultats sont inconstants. Certains auteurs ont noté après radiothérapie une ébauche de consolidation des fractures spontanées, une tendance à la réparation osseuse, une diminution des lacunes myélomateuses. Mais ces améliorations sont éphémères. La radiosensibilité varie d'un malade à l'autre.

- STILBAMIDINE et PENTAMIDINE : SNAPPER en 1945 les a préconisés dans la thérapeutique des myélomes, en raison de leur action sur le Kala-azar qui comporte également une hyperglobulinémie.

- La Pentamidine est utilisée à la dose de 0,10 g par injection en utilisant la voie intra-musculaire.

- La Stilbamidine s'administre aux doses progressives de 0,05 g : 0,10 g : 0,15 g tous les jours ou tous les 2 jours par voie intra-veineuse ou par voie intramusculaire (avec adjonction d'un anesthésique).

Le traitement comporte des séries de 15 à 20 injections (une tous les deux jours). BREWER a ainsi administré des doses de 4 g en 2 à 3 mois.

Un régime pauvre en protéines favorise l'action du médicament.

- Les Incidents du traitement sont faibles : réactions vaso-motrices, hypotension transitoire, nausées, vomissements.

- RESULTATS : le cours fatal de la maladie n'est pas entravé, mais il existe des rémissions importantes. En outre l'action sur la douleur est nette, les algies peuvent même disparaître. L'étude du myélogramme montre que le développement et l'extension des cellules myélomateuses sont retardés.

Selon SNAPPER les résultats sont meilleurs lorsque les lésions se montrent étendues sans être trop ostéolytiques, et lorsque la fonction rénale est normale.

- URETHANE : RUNDLES donne 2 à 6 g par voie buccale en doses fractionnées pendant 2 mois, puis nouvelle cure après un certain repos ; au total le malade reçoit 120 à 240 g.

Les Incidents - anémie modérée, leucopénie.

RESULTATS : inconstants sur les divers éléments de la maladie, en outre l'évolution est ralentie et des rémissions de 6 mois après traitement ont été observées.

- Récemment GILBERT DREYFUS, Fred SIGUIER, Marcel ZARA et DESCHARGE ont donné à un malade 15 mg de delta-cortisone par jour et ont obtenu la transformation des signes fonctionnels et généraux, la consolidation d'une fracture et une normalisation du syndrome biologique.

- On a également essayé les sels d'antimoine, les moutardes à l'azote, le phosphore radioactif, mais les résultats ont été décevants.

- Dans les cas exceptionnels de myélome solitaire d'une extrémité, on peut pratiquer l'amputation ou la résection, malgré cela la généralisation est fréquente.

CONCLUSIONS

- :-

La "MALADIE DE KAHLER" ou "myélomes multiples des os", est une affection survenant au cours de la deuxième moitié de la vie. Les travaux récents permettent d'élever des doutes sur la rareté classique de la maladie. Grâce aux progrès conjugués des investigations cliniques, de la radiologie et de la biologie, le diagnostic est porté plus fréquemment et plus tôt au cours de l'évolution. L'étiologie demeure inconnue, tout au plus peut-on retenir le rôle favorisant du traumatisme dans le déclenchement de la maladie.

- LE TABLEAU CLINIQUE est complexe en raison des aspects multiples que peut revêtir cette affection même au cours de son évolution :

- Les manifestations très évocatrices représentent l'ensemble clinique de base en rapport avec le syndrome osseux :

- les douleurs - soit vagues, fugaces, mobiles, siégeant au niveau de l'ensemble du squelette.

- soit fixes, irradiant le long des trajets nerveux, dans les fractures et tassements vertébraux avec compression des nerfs.

- les fractures spontanées ou traumatiques.

- les tumeurs osseuses,

- les déformations du squelette.

- D'autres manifestations moins typiques peuvent réaliser la seule détermination de la maladie :

- signes neurologiques : paralysies diverses, radiculalgies, troubles sensoriels.

- signes pulmonaires : pneumopathies récidivantes de tous les types, d'origine essentiellement infectieuse.

- signes rénaux : depuis l'albuminurie simple jusqu'au tableau terminal de la néphrite azotémique.

- signes hématologiques : hémorragies de siège variable, spontanées ou provoquées par un traumatisme minime, ayant tendance à récidiver et résistant aux thérapeutiques hémostatiques.

- Dans certains cas, il existe seulement une localisation extra-osseuse du processus plasmocytaire : amygdales, testicules, peau.

L'examen clinique apporte une conclusion importante : l'absence de signes d'un néoplasme primitif (prostate, sein, corps thyroïde, organes génitaux).

- RADIOLOGIE :

Les images évocatrices sont représentées par une ostéoporose diffuse au sein de laquelle apparaissent des lacunes osseuses

multiples, à bords nets, arrondis, sans condensation périphérique, ni réaction périostée.

- BIOLOGIE :

SANG : l'anémie presque constante peut revêtir tous les types. Un certain degré de plasmocytose peut se rencontrer. La vitesse de sédimentation est toujours accélérée.

MOELLE : Elle est envahie par des cellules de la lignée plasmocytaire, le plasmocyte est la cellule la plus fréquente.

BIOCHIMIE : l'hyperprotidémie est le signe humoral essentiel, elle s'accompagne d'une hyperglobulinémie et d'une hyposérine entraînant une inversion du rapport sérine/globuline. L'étude électrophorétique du sérum montre qu'il y a augmentation d'une fraction globulinique homogène ayant une mobilité le plus souvent proche de celle des gamma globulines.

La présence de la protéine thermosoluble de BENCE-JONES dans l'urine contribue à orienter le diagnostic de myélome. L'électrophorèse de l'urine révèle également la présence d'une protéine anormale à vitesse de globuline.

La synthèse biologique de la protéine de BENCE-JONES et celle de la globuline myélomateuse sont indépendantes.

- EVOLUTION :

De façon progressive ou discontinue, la maladie est constamment fatale.

- FORMES CLINIQUES :

Toutes les formes de transition existent et la maladie peut changer d'aspect au cours de son évolution, même le type cyto-
logique peut varier.

- ANATOMIE PATHOLOGIQUE :

L'infiltration plasmocytaire est l'aspect cellulaire le plus fréquemment rencontré dans la constitution du nodule myé-
lomateux.

- NOSOLOGIE :

La "MALADIE DE KAHLER", affection néo-
plasique de système, s'intègre dans le
cadre des myélomatoses.

- DIAGNOSTIC :

On discutera les différents renseigne-
ments fournis par la clinique, la radiolo-
gie et le laboratoire. L'élimination du
diagnostic de métastases osseuses multi-
ples à type destructif de certains épithé-
liomas viscéraux peut être difficile.

- TRAITEMENT :

La radiothérapie, traitement classique,
donne des résultats inconstants.

La Stilbamidine et la Pentamidine don-
nent des résultats meilleurs mais non dé-
finitifs.

L'uréthane a donné des rémissions de
plusieurs mois.

Les diverses thérapeutiques sont uniquement palliatives. Le traitement de la "MALADIE DE KAHLER" est lié à celui des affections néoplasiques en général.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : MENEGAUX

Vu :
Le Doyen :
signé : BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

BIBLIOGRAPHIE

— : —

- ADAMS W., ALLING E.L. et LAWRENCE J.S.
Le myélome multiple, diagnostic clinique et de laboratoire ; remarques sur les anomalies électrophorétiques
Am. J. Med. fev. 1949 6 N° 2 141-161
- AEGERTIER E. et ROBBINS R.
Conception modifiée sur le myélome de l'os
Am. J. Med. Sc. mars 1947 213 N° 3 282-289.
- ANDRE R., DREYFUS B., JACOB S. et LEYG
Sur les formes hémorragiques des myélomes
Revue d'Hématologie 1952 vol. 7 p.296
- ASCHKENASY A.
Nouveau traité de Médecine
Masson Edit. Paris 1949 12 256-266
- AUBERTIN Ch. et CATINAT J.
Myélome multiple des os
Encycl. Méd.-Chir. vol. 100 13023
K 1950 1-14
- AZERAD H., GRUPPER Ch. et CHAPUIS G.
Myélomes à plasmocytes vacuolés (cell. de Mott)
B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris 1950 n° 3-4 97-107

BERNARD J.

Maladies du Sang

Flammarion Edit. Paris 1948 397-413

BESSIS M. et SCEBAT L.

Etude des cellules de la série plasmocytaire : étude cytologique du myélome

Rev. Hématol. 1946 1 447-471

BOIDIN L., BOUSSER J. et DELZANT O.

Les altérations osseuses diffuses au cours des myélomes et des myélomes leucémiques et aleucémiques

Sang 1942 15 1-25

BOUSSER J.

Le myélome osseux : état actuel de quelques chapitres de pathologie médicale

Presse Médicale 12 janv. 1949 57 n° 4
72-D

BOUSSER J. et VERNANT P.

Les maladies de KAHLER sans manifestations osseuses cliniques

Le Sang 1950 21 p. 28

BOUSSER J., VERNANT P. et POISSON J.

Les néphropathies du myélome multiple

Le Sang 1950 21 N° 1 50

BURTIN P., HARTMANN L., FAUVERT R. et

GRABAR P.

Etude sur les protéines du myélome : étude critique des Techniques d'iden-

tification de la protéine de BENCE
JONES et de leur valeur diagnostique
Rev. Franç. d'Etudes clin. et biol.
1956 1 17

BREHANT

Plasmocytome solitaire du tibia
J. Chir. 1941-1942 58 N° 2 98

BREWER A.

Myélome multiple traité par la Stil-
bamidine et la Pentamidine
Brit. Med. J. 4 déc. 1948 N° 4587
978-983 (Bibliographie)

BRUX J. (de)

Les Myélomes : étude histo-biologique
Rev. Rhum. 1949 16 N° 8 394

CATINAT J.

Contribution à l'étude anatomo-clini-
que et biologique des myélomes multi-
ples des os
Thèse Paris 1938

CATINAT J.

Rapports des leucémies et des myélomes
multiples des os
Sc. Med. Prat. 1947 N° 5 145-147

CHURG J. and GORDON J.A.

Multiple myeloma : lesions of the
extra osseous hemato-poietic system
Amer. J. Clin. Path. 1950 20 934

CLAISSE R., BONDUELLE M. et LAVERGNE G.H.

Myélomes multiples des os. Leur poly-
morphisme
Sem. Hôp. Paris 22 janv. 1949 25 N° 6
249-256

CODOUNIS A.

Les formes cliniques de la myélomatose multiple

Sang 1949 20 N° 4 238-251

COSTE F., BOURGEOIS P., DELBARRE F. et
BLATRIX C.

Pseudo maladie de KAHLER, plasmocytose médullaire importante au cours d'une carcinose osseuse secondaire généralisée

Bul. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris 1948
64 N° 9-10-11 364

CREYSSEL R., CHARVILLAT L., MOREL P.,
MATRAY F., de MENDE S. et CROIZAT P.

Contribution à l'étude biochimique du myélome multiple et des dysprotéïnémies malignes

Revue Lyonnaise de Méd. 1956 5 129

DAMADE R. et LEGER H.

Les myélomes décalcifiants diffus

J. Med. Bordeaux 30 sept. 1941 N° 20
890-901

de GENNES L. et MARCHAL C.

La plasmocytose et l'hyperglobulinémie dans les syndromes agranulocytaires

Les plasmocytoses allergiques

Presse Médicale 1954 62 965

DELBARRE F.

Recherches biochimiques sur la maladie de KAHLER (A propos de l'étude humorale de 22 cas)

Sem Hôp. Paris 30 août 1949 25 N° 64
2687-2698

de SEZE S., GAUTHIER-VILLARS (Melle) et
de BRUX J.

Etude histo-pathologique des lésions

rénales dans un cas de myélome multiple
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1947
63 726

de SEZE S., LICHTWITZ A. et WEISSENBAACH R.
Myélomatose décalcifiante diffuse
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1947
63 648

de SEZE S., ORDONNEAU P., DAUSSET J. et
de BRUX J.
Un nouveau cas de myélomatose
décalcifiante diffuse - Echec du traitement par la Pentamidine
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1948 64 539

DREYFUS Gilbert et MAMOU H.
Myélomes osseux et troubles rénaux
Concours Méd. 29 nov. 1947 69 N° 48
1981-1982

GELIN G.
Myélomes atypiques
Sem. Hôp. Paris 1952 28 1256

GOOTNICK L.T.
Solitary myeloma. Review of 61 cases
Radiology 1945 45 385

GRABAR C., FAUVERT R., BURTIN P. et
HARTMANN L.
Etudes sur les protéines du myélome
Analyse immuno électrophorétique des
sérums de 30 malades
Rev. Franç. d'Etudes Clin. et Biol.
1951 1 175

GROSGURIN J.R.
Le myélome multiple
Sang 1939 13 N° 1 30-65

GUTMAN A.B., MOORE D.H. et coll. .

Fractionnement des protéines sériques
dans l'hyperprotéïnémie et spéciale-
ment dans le myélome multiple
J. Clin. Investig. 1941 20 765

JEANNENEY, GOUMAIN et TINGAUD

Les myélomes

Gaz. Hôp. 15 av. 1944 N° 8 117-120

JEQUIER-DOGE E. et CHAPUIS J.P.

Le diagnostic précoce du myélome
multiple

Rev. Suisse Rom. 25 mars 1944 N° 3
145-159 (bibliogr).

JOLIAT J.

Considérations sur les altérations du
métabolisme des protéines dans les
myélomes multiples

Thèse Genève 1945 N° 9 94

LAYANI F., ASCHKENAZY A. et BENGUI A.

Macroglobulinémie avec lésions du
squelette

Presse Médicale 1955 63 44

LAYANI F. ASCHKENAZY A. et NADAL R.

Paraplégie, manifestation initiale
d'un plasmocytome reconnu par ponction
de l'apophyse épineuse. Guérison
neurologique par radiothérapie
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris
1952 vol. 68 p. 1186

LAYANI F., ASCHKENAZY A. et SEBAOUN J.

Greffe d'un myélome multiple sur une
maladie de Paget

Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1952
68 987

- LEBON J., MESSERSCHMITT J. et AMOUYAL J.
Manifestations cliniques initiales du
myélome multiple
Presse Médicale 1956 vol.64 p. 587
- LEBOUC R.
Contribution à l'étude clinique et
biologique du myélome multiple
Thèse Paris 1956
- LEHMANN C. (Mme)
Les néphropathies du myélome multiple
des os
Thèse Lyon 1949
- LICHTENSTEIN
Etude de 35 cas, dont 18 avec autopsie, de myélome multiple
Arch. Path. 1944 207-246
- MAGNUS-LEVY A.
Multiple myelome
Acta Med. Scandinav 1938 95 217-280
- MARCHAL G.
Myélomes multiples des os
Bull. Méd. 1944 N° 14 167-171
- MARCHAL G. et MALLET L.
Conceptions actuelles sur les myélomes multiples
Le Sang 1950 1 1
- MARCHAL G. et MALLET L.
Corrélations entre les myélomes et les métastases ostéo-médullaires des cancers
Rev. Hémato. 1948 3 363
- MARCHAL G. , MALLET L. , ISAL P. et MARLAND
Myélome multiple des os, associé à un cancer de la prostate
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris 1948
64 609-612

MARCHAL G. et MALLET L.

Un cas de myélome multiple des os
à hémohistioblastes
Le Sang 1944-1945 N° 6 384-388

MARCHAL G. et MALLET L.

Diffusion par étapes successives de
myélomes localisés
Sang 1944-1945 N° 8-9 555-564

MILLIEZ P. et MALLARME J.

Confrontation entre maladie de Kahler
et leucose à plasmocytes
Sem. Hôp. Paris 6 mars 1949 763-769
(Bibliogr.)

MOUQUIN, GARCIN, CATINAT et LANGEVIN

Erythroleucose aiguë avec lésions
osseuses myélomateuses

B.M. Soc. Hôp. Paris 1944 N° 13-14 p.
163-164

PAGET M.

Les anomalies protéiques du sérum
et des urines de myélomateux
Ann. de Biol. Clin. 1955 13 156

POLONOVSKI M. et DELBARRE F.

Les protéines de Bence Jones -
Exposés annuels de Biochimie Médicale
vol. 12 p. 257 Masson Edit. Paris 1951

PROPP S., GORHAM L.W. et KANTOR J.

Etudes récentes sur le myélome multi-
ple : la ponction sterno-costale et
les résultats du traitement par la
Stilbamidine

Blood janv. 1949 4 N° 1 36-53 (bibliogr.)

RENAN P.G.

Le polymorphisme de la maladie de
Kahler
Thèse Paris 1952 N° 130

ROSGEN et MANNIER

Contribution au dépistage du myélome multiple

Zschr. Orthop. 1943 74 N° 4 241-252
(bibliogr)

SLAVENS J.J.

Multiple myeloma in a child

Am. Journ. Dis. Child 1934 47 82

SNAPPER L.

Stilbamidine et Pentamidine dans le myélome multiple

J. Am. Med. Ass. 18 janv. 1947 133
N° 3 157-161

SNAPPER L.

Traitement du myélome multiple par la Stilbamidine

J. Am. Med. Ass. 5 juin 1948 137
513-516

SNYDER L. et WILHELM S.

Myélome multiple avec compression de la moelle épinière au stade initial

Ann. Int. Med. juin 1948 28 N° 6
1169-1177 6 fig. (Bibliogr.)

SOULIER J.P.

L'électrophorèse dans le myélome
Le Sang 1950 21 N° 1 37

TAVERNIER et LECLERC

Le plasmocytome solitaire des os, tumeur de malignité atténuée

J. Chir. 1941 57 N° 4 273

TZANCK A. et ROUJEAN

Le myélogramme au cours des cancers secondaires des os. Aspects cytologiques rappelant la maladie de Kahler

Bull.Mém.Soc.Méd.Hôp.Paris 1948 64 501

WALDENSTROEM J.

The changing concepts of multiple
myeloma

Acta Paediatrica 1954 suppl. 100 87

WEISSENBAACH R.J. et LIEVRE J.A.

Sur la myélomatose décalcifiante
diffuse

B.M. Soc. Méd. Hôp. Paris 2 janv.

1939 54 N° 36 1815-1821

WEISSENBAACH R.J. et LIEVRE J.A.

Sur les myélomatoses décalcifiantes
diffuses

Rev. Rhumatol. Juillet 1948 15

N° 7 221-223 (Bibliogr.)

WIEDEMANN E.

Electrophorèse, son rôle dans la re-
cherche biologique et médicale

Rev. Rhumatol. 1948 251

WORMS R. et DREYFUS B.

Plasmocytose sanguine des accidents
sériques

La Presse Médicale 1953 61 N° 2 21

YTHIER S. (Mme)

Les manifestations pulmonaires de la
maladie de Kahler

Thèse Paris juin 1956 n° 837

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

